

**ÜBER DIE PORPHYRINAUSSCHIEDUNG BEI
LEBERERKRANKUNGEN UND IHRE
BEZIEHUNGEN ZUR
PORPHYRIA CUTANEA TARDA**

Christine Kärbsch

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin (Hämatologie)
der Universität München
Kommissarischer Leiter: Professor Dr.med.R.Marx
und
dem Institut für Hämatologie der GSF
Assoziation mit EURATOM, München
Kommissarischer Leiter: Doz.Dr.med.Thierfelder

ÜBER DIE PORPHYRINAUSSCHIEDUNG BEI
LEBERERKRANKUNGEN UND IHRE BEZIEHUNGEN

ZUR PORPHYRIA CUTANEA TARDA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität München

vorgelegt von

C h r i s t i n e K ä r b s c h

aus Weimar

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Marx
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	11.11.1975



Es ist mir eine angenehme Pflicht,
meinen Dank auszusprechen

Herrn Prof. Dr. R. Marx für die Arbeits-
möglichkeit an seinem Institut

Herrn Dr. D. Schmidt für die wissen-
schaftliche Betreuung, weitreichende
Unterstützung und Beratung bei dieser
Arbeit

Frau M. Vogel für die Anleitung zum Er-
lernen der Methodik

sowie allen Damen und Herren der von mir
in Anspruch genommenen Kliniken und Insti-
tute für ihr freundliches Entgegenkommen.

ÜBER DIE PORPHYRINAUSSCHIEDUNG BEI LEBERERKRAN-
KUNGEN UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUR PORPHYRIA CUTANEA
TARDA.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung und Fragestellung	S. 1 - 2
II.	Material und Methodik	S. 3 - 4
III.	Ergebnisse	S. 5 - 16
IV.	Diskussion	S. 17 - 26
V.	Zusammenfassung	S. 27 - 28
VI.	Literaturverzeichnis	S. 29 - 32

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Leber ist als hämstoffwechselaktives Organ sowohl Porphyrin-Produktionsstätte und damit Sitz problematischer Porphyrien, als auch als Porphyrin-Eliminationsorgan von erheblicher Bedeutung.

Während die akute intermittierende Porphyrie durch verschiedene Befunde der letzten Jahre der Klärung näher gerückt ist, bestehen bei der Porphyria cutanea tarda noch zahlreiche Unklarheiten über ihre Entstehung, so hinsichtlich der Fragen nach endogener Erkrankungsbereitschaft bei nicht eindeutiger Heredität, nach exogenen Noxen und nach prinzipiellen allgemeinen Reaktionen und Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels bei Lebererkrankungen, einschließlich deren individueller und allgemeiner Anteilnahme an der Porphyrie-Entwicklung. Eine große Anzahl pathologischer Befunde konnte bislang bei Lebererkrankungen und der Porphyria cutanea tarda von verschiedenen Autoren erhoben werden [1, 2, 4, 6, 9, 11, 17, 21], die jedoch nur zum Teil sta-

tistisch abgesichert sind.

Von besonderem Interesse sind bei dem mutmaßlich polyätiologischen Krankheitsbild der Porphyria cutanea tarda, u.a. im Zusammenhang mit obligat auftretenden histologischen Veränderungen, generelle Normabweichungen des Porphyrinstoffwechsels bei Leberschädigung. So wird anlässlich dieser Arbeit der Versuch unternommen, die Rolle unspezifischer Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels im Rahmen verschiedener chronischer Leberleiden bei der Entwicklung der Porphyria cutanea tarda zu studieren.

II. MATERIAL UND METHODIK

Die verschiedenen Lebererkrankungen wurden in die Gruppen "Fettleber" (Verfettung über 40 %), "ätiologisch variierende Leberschäden" (zumeist hinsichtlich der Entstehung unklare, toxisch-nutritive und multifaktoriell bedingte Leberschäden), "chronische Hepatitis", "posthepatitische Cirrhose", "alkoholische Cirrhose" (vereinzelt Fettcirrhose und Fibrose bei Alkoholabusus), "Cholestase" (Leberschäden mit dominierendem cholestatischen Einschlag), hiervon abgetrennt die ebenfalls stark cholestatisch betroffenen "primär biliären Cirrhosen" und schließlich "Pigmentcirrhosen" (zwei Patienten mit Wilson und ein Patient mit Häm siderose der Leber) zusammengefaßt und geordnet.

Insgesamt handelt es sich um Leberschädigungen chronischer Art, wenn auch Veränderungen wie Leberverfettung prinzipiell reversibel sind. Die Einteilung orientiert sich an den faßbaren ätiologischen Haupt-

ursachen des Leberschadens (anamnestische Daten, feingewebliche Befunde), es ist jedoch klar, daß dies nur bedingt richtig ist, da vielfach Nebenschädlichkeiten bekannter und unbekannter Natur vorliegen.

Als Parameter der Leberschädigung bzw. Leberschäden sekundierende Laborbefunde sind nach Gruppen ausgewertet die alkalische Phosphatase, die Cholinesterase, das Bilirubin, das Serum-Eisen, das Serum-Albumin und -Gammaglobulin und die SGPT.

Die Porphyrinexkretion ist analytisch-dünnschicht-chromatographisch erfaßt [13, 14, 15, 16] in Form der 24h-Urinmenge und der Stuhl-Porphyrin-Werte in $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht (gefriergetrockneter Stuhl, Mittelwert aus mehreren Analysen), eine bewährte, oft zu Vergleichszwecken verwendete Standardgröße.

Statistisch ausgewertet sind in Unterstellung einer "Nicht-Normal-Verteilung" (Wilcoxon, Spearman), Absolut- und Relativgrößen, Relationen von Porphyrinen und Zwischenprophyrinen untereinander, Relationen der Ausscheidungswege biliär/nephrogen und Beziehungen zu klinisch-chemischen Befunden.

III. ERGEBNISSE

Hinsichtlich allgemeiner Leberschädigungszeichen ist die Gruppe der "Fettlebern" am geringsten betroffen, entsprechend der allgemein bekannten geringen, reversiblen Funktionsstörung bei Leberverfettung. Die deutlichsten Zeichen der Leberfunktionseinschränkung (Bilirubin, Albumin, Cholinesterase) zeigen die "chronischen Hepatitiden", "alkoholischen-" und vor allem die "posthepatitischen Cirrhenen" auf. Die "chronischen Hepatitiden" weisen die höchsten durchschnittlichen SGPT-Werte auf, die alkalische Phosphatase ist innerhalb der Gruppen zumeist grenzwertig bis leicht erhöht, wohl wegen häufiger mäßiger cholestatischer Komponenten bei verschiedenen Lebererkrankungen, bei den "Cholestasen" und den "primär biliären Cirrhenen" liegen sehr hohe alkalische Phosphatasen vor. Das Serum-Eisen, das über eine hepatische Siderose Beziehungen zum Porphyrinstoffwechsel aufweist, zeigt bei den einzelnen Gruppen, abgesehen von den "Pigmentcirrhenen", keine eindeutige Tendenz (siehe Tabelle 3).

Mit verschiedener Deutlichkeit treten bei allen Gruppen Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels hervor. Urin-Uroporphyrin und -Heptacarboxyporphyrin (7-COOH-Porphyrin) bei den "Fettlebern" und "Pigmentcirrhosen" ausgenommen, sind die Urin-Porphyrine einschließlich der Zwischenporphyrine bei allen Gruppen absolut erhöht, eine Signifikanz gegenüber Normalwerten besteht für Koproporphyrin, Pentacarboxyporphyrin (5-COOH-Porphyrin) und Hexacarboxyporphyrin (6-COOH-Porphyrin), während sich Heptacarboxyporphyrin und Uroporphyrin nur bei der "posthepatischen Cirrhose" gegenüber der Norm und der "Fettleber" signifikant abgrenzen läßt. Eine signifikante relative Erhöhung dieser beiden Fraktionen besteht jedoch auch bei der "posthepatitischen Cirrhose" nicht.

Hinsichtlich der Koproporphyrine unterscheiden sich die Gruppen der "Cholestase" mit erheblicher Koproporphyrinzunahme der "chronischen Hepatitis", der "alkoholischen-" und der "posthepatitischen Cirrhose" von der "Fettleber" (Gruppe mit den geringsten Leberschädigungs-

zeichen, die den Normalwerten am nächsten steht), während sich die Urin-Koproporphyrinwerte der fortgeschrittenen Lebererkrankungen untereinander ("chronische Hepatitis", "alkoholische-", "posthepatitische-" und "biliäre Cirrhose") voneinander nicht signifikant trennen lassen.

Die Koproporphyrin-/Uroporphyrin-Relation im Urin hat sich bei allen Gruppen im Mittel leicht bis erheblich zugunsten des Koproporphyrins verschoben, jedoch nur bei den "Cholestasen" und den "alkoholischen Cirrhosen" fraglich signifikant ($p > 0,1$), die "biliären Cirrhosen" wurden wegen zu geringer Fallzahl statistisch nicht ausgewertet (siehe Tabellen 1 und 2).

Andererseits sind mehrere Patienten mit einer Koproporphyrin-/Uroporphyrin-Relation von unter I im Sinne einer "präporphyrischen Konstellation" (unter den "posthepatitischen Cirrhosen" 3 mit Relationen zwischen 0,4 und 0,5, unter den "alkoholischen Cirrhosen" 1 Patient mit einer Relation von 0,9) festzustellen, neben einer zuvor unbekannten subklinischen Porphyrurie in

der Gruppe der "variiierenden Leberschäden" mit einer Gesamtporphyrinausscheidung von 1765 μg im 24h-Urin, davon 601 μg Heptacarboxyporphyrin und 654 μg Uroporphyrin. Die relative Häufung solcher Befunde bei den "posthepatitischen Cirrhosen" erklärt die bei dieser Gruppe, im Gegensatz zu den anderen Lebererkrankungen, der Norm angenäherte mittlere Koproporphyrin-/Uroporphyrin-Relation im Urin.

Die Relationen der absoluten und prozentuellen Daten der Urin-Zwischenporphyrine untereinander weichen zumeist von Normalpersonen nur wenig ab und sind statistisch nicht relevant.

Bezüglich der Stuhl-Porphyrinausscheidung zeigen sich sehr große Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Während die Fettleber-Patienten eine annähernd normale mittlere Stuhl-Porphyrinausscheidung aufweisen, sind die Stuhl-Porphyrine bei den "Cholestasen" allgemein und bei den "primär biliären Cirrhosen" deutlich erniedrigt, bei den restlichen Gruppen dagegen deutlich erhöht.

Eine Signifikanz gegenüber der Norm ergibt sich für Koproporphyrin bei den "alkoholischen Cirrhosen", den "posthepatitischen Cirrhosen" und den "Cholestasen", für Protoporphyrin bei der "chronischen Hepatitis", der "posthepatitischen-" und "alkoholischen Cirrhose" und der Cholestase". Die Gruppen "Fettleber" und "variierende Leberschäden" sind hinsichtlich der Stuhl-Porphyrinausscheidung nicht signifikant von dem Normalkollektiv abweichend. Die Stuhl-Uroporphyrinwerte der schweren Leberschäden ("chronische Hepatitis", "posthepatitische-", "alkoholische-" und "primär biliäre Cirrhose") liegen über der Norm, eine statistische Absicherung ist wegen geringen vergleichbaren Zahlenmaterials nicht möglich.

Die Relation Protoporphyrin/Koproporphyrin im Stuhl war bei allgemeiner Tendenz zur leichten Protoporphyrinzunahme (Ausnahme "Fettleber" und "Pigmentcirrhosen") statistisch nur für die "posthepatitische Cirrhose" wahrscheinlich ($p < 0,1$).

Die Stuhl-Porphyrine sind nicht nur bei den "Cholestasen" verschiedener Ätiologie einschließlich der "biliären Cirrhosen", sondern auch bei schwerem Leberschaden deutlich erniedrigt; ein Vergleich eines Kollektives mit dekompenzierter Leberfunktion quer durch alle Gruppen mit Bilirubinwerten über 3 mg% und normaler alkalischer Phosphatase gegen ein solches mit Bilirubinwerten unter 3 mg% ließ eine signifikante Abgrenzung zu ($p < 0,1$).

Weitere statistische Auswertungen verdeutlichen eine mäßige Korrelation der Stuhl- und Urin-Gesamtporphyrinausscheidung ($R = 0,42$, $p < 0,05$) unter den Bedingungen normaler alkalischer Phosphatase und Bilirubinwerten unter 3 mg%.

Eine deutliche Korrelation besteht zwischen alkalischer Phosphatase und Urin-/Stuhl-Koproporphyrin-Relation ($R = 0,52$, $p < 0,02$), während alkalische Phosphatase und Urin- sowie Stuhl-Porphyrine (bei umgekehrter Rangfolge $R = 0,29$, $p < 0,1$) keine eindeutig signifikante Korrelation aufweisen.

Der Bilirubinspiegel korreliert ebenfalls nicht signifikant mit der Stuhl- und Urin-Porphyrinausscheidung, gleiches gilt für das Serum-Eisen, Serum-Albumin und -Gammaglobulin und SGPT. Die Cholinesterase korreliert nicht signifikant mit den Urin-Porphyrinen, dagegen fraglich schwach positiv mit den Stuhl-Porphyrinen ($R = 0,3$).

Tabelle 1:

Urin- und Stuhl-Porphyrinausscheidung bei verschiedenen Lebererkrankungen

		URIN-PORPHYRINE (ug/ 24h)					
		Gesamt-P	4COOH-P	5COOH-P	6COOH-P	7COOH-P	8COOH-P
Normalkollektiv (n=25)	MW SD	85,4 37,4	60,9 31,9	1,4 0,7	0,8 0,3	4,7 2,5	17,4 8,1
Fettleber (n=9)	MW SD Sign.	108,9 35,7 0	79,7 41,6 0	3,6 2,3 0,01	1,7 1,5 0,05	5,7 2,9 0	16,4 12,4 0
variable Leberschäden (n=12)	MW SD Sign.	157,3 131,8 0	114,2 111,7 0	4,2 4,9 0	1,7 1,9 0	10,4 18,9 0	23,4 29,3 0
chronische Hepatitis (n=13)	MW SD Sign.	180,3 84,5 0,01	144,0 78,4 0,02	4,1 3,5 0,01	1,8 1,6 0,05	6,8 6,1 0	23,6 18,9 0,01
posthepatitische Cirrhose (n=16)	MW SD Sign.	223,5 93,4 0,01	153,7 114,0 0,05	4,6 3,7 0,01	2,7 2,7 0,05	16,6 12,3 0,01	35,3 23,6 0,01
Alkohol-Cirrhose (n=9)	MW SD Sign.	233,6 170,3 0,01	193,4 169,1 0	6,3 6,9 0,01	1,9 1,6 0,05	6,9 4,9 0	24,4 20,0 0,01
Cholestase (n=7)	MW SD Sign.	260,4 148,9 0,01	211,3 121,8 0,01	4,9 3,4 0,01	2,0 1,5 0,1	9,1 6,8 0,1	33,2 27,0 0,01
primär biliäre Cirrhose (n=2)	MW SD	246,4 19,0	175,1 43,6	2,3 0,04	1,2 0,1	11,4 9,4	71,4 74,3
Pigmentcirrhose (n=3)	MW SD	168,5 6,4	148,7 3,2	2,4 0,4	1,6 0,4	4,7 2,6	11,4 8,2

MW= Mittelwert

SD= Standardabweichung

Sign.=Signifikanz (p<)

Tg.= Trockengewicht

P= Porphyrine

4COOH-P= Koproporphyrin

5COOH-P= Pentacarboxyporphyrin

6COOH-P= Hexacarboxyporphyrin

7COOH-P= Heptacarboxyporphyrin

8COOH-P= Uroporphyrin

STUHL-PORPHYRINE (ug/gTg)				RELATIONEN				
Gesamt-P	Proto-P	Kopro-P	Uro-P	Urin- Kopro-/ Uro-P	Stuhl- Proto-/ Kopro-P	Kopro-P Urin/ Stuhl		
197 5,5	132 3,7	645 2,17	0,1 0,1	50 2,9	22 0,8	114 6,0	MW SD	Normalkollektiv
197 9,1 0	12,5 7,1 0	7,1 4,5 0	0,1 0,1	84 4,9 0	22 1,5 0	11,3 7,3 0	MW SD Sign.	Fettleber
22,6 14,9 0	17,0 13,1 0	54 4,5 0	0,15 0,23	7,2 6,1 0	5,4 6,8 0	21,1 21,8 0	MW SD Sign.	variable Leberschäden
275 14,8 0	19,8 10,7 0,05	7,6 5,3 0	0,17 0,23	85 6,7 0	30 1,5 0	27,2 27,6 0,02	MW SD Sign.	chronische Hepatitis
433 42,0 0	33,6 35,6 0,05	9,6 6,7 0,02	0,12 0,18	54 4,5 0	30 1,5 0,1	23,8 26,7 0,05	MW SD Sign.	posthepatitische Cirrhose
146,1 205,4 0,01	108,9 159,2 0,01	36,8 59,9 0,01	0,6 0,9	100 84 0,1	17 0,6 0	11,2 2,9 0	MW SD Sign.	Alkohol-Cirrhose
125 103 0,01	8,2 6,9 0,05	4,2 4,1 0,05	0,06 0,07	109 8,7 0,1	35 3,8 0	89,3 65,7 0,01	MW SD Sign.	Cholestase
145 0,4	10,9 2,1	34 1,3	0,25 0,35	60 6,9	3,7 2,1	59,7 36,9	MW SD	primär biliäre Cirrhose
379 14,4	23,8 11,2	14,0 4,1	0,10 0,16	19,1 14,0	1,7 0,6	11,2 2,9	MW SD	Pigmentcirrhose

Tabelle 2:

Prozentuale Verteilung der Urin-Porphyrine

	4COOH-P	5COOH-P	6COOH-P	7COOH-P	8COOH-P
Normalkollektiv	71,48	1,64	0,94	5,52	20,42
Fettleber	74,41	3,36	1,59	5,32	15,31
variable Leberschäden	74,20	2,73	1,10	6,76	15,20
chron. Hepatitis	79,87	2,27	1,0	3,77	13,10
posthepat. Cirrhose	72,19	2,16	1,27	7,80	16,58
Alkohol-Cirrhose	83,04	2,71	0,82	2,96	10,48
Cholestase	81,11	1,88	0,77	3,49	12,74
prim. biliäre Cirrhose	66,99	0,88	0,46	4,36	27,31
Pigmentcirrhose	88,09	1,42	0,95	2,78	6,75

Tabelle 3:

Klinisch-chemische Parameter bei verschiedenen Lebererkrankungen

		Bili. g (mg%)	AP (E/l)	CHE (%)	GPT (mU/ml)	Alb. (g%)	γ-Glob (g%)	Fe (μg%)
Normalbereich		1,0	69	70-110	20	4,3-5,4	1,0-1,3	140
Fettleber	MW	13	101,5	77,4	21,5	4,2	1,4	114,6
	SD	1,5	55,9	23,8	8,0	0,7	0,5	58,6
variable Leberschäden	MW	5,1	64,7	56,4	54,8	3,6	1,4	105,1
	SD	8,4	26,8	24,1	111,9	0,7	0,5	37,7
chronische Hepatitis	MW	3,0	66,3	71,4	74,3	4,0	1,8	134,5
	SD	3,4	24,8	36,3	67,9	0,7	0,7	51,9
posthepatitische Cirrhose	MW	4,0	66,2	32,5	24,0	3,3	1,9	105,5
	SD	8,4	20,6	14,1	26,7	0,4	0,6	62,3
Alkohol- Cirrhose	MW	2,2	74,6	50,2	37,0	3,2	1,9	59,7
	SD	1,0	32,3	37,7	33,9	0,6	0,9	55,4
Cholestase	MW	2,9	285,3	40,7	46,8	3,4	1,7	73,8
	SD	3,1	137,2	13,9	23,2	0,6	0,3	78,5
prim. biliäre Cirrhose	MW	8,6	397,0	59,5	37,9	3,7	2,6	65,5
	SD	0,0	162,6	21,9	25,7	0,1	0,2	30,4
Pigmentcirrhose	MW	0,97	148,0	38,9	19,5	4,3	1,5	157,7
	SD	0,22	89,9	35,9	4,9	0,6	0,5	84,7

MW = Mittelwert

CHE = Cholinesterase

SD = Standardabweichung

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

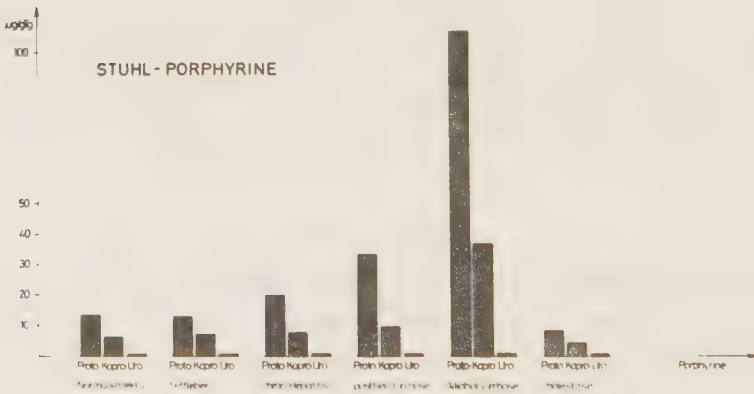
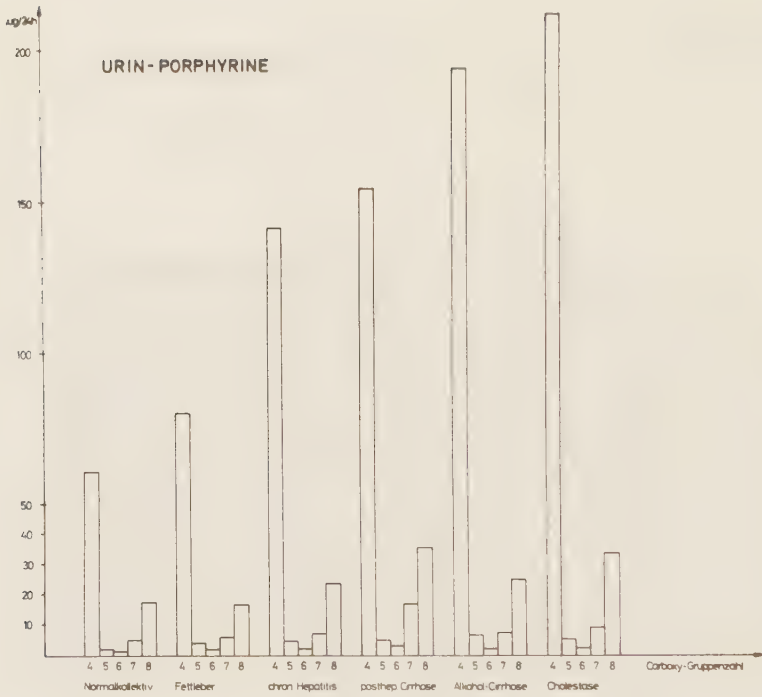
Bili. g = Gesamt-Bilirubin

Alb = Albumin

AP = alkalische Phosphatase

γ-Glob = Gammaglobulin

Fe = Eisen



IV. DISKUSSION

Die klinisch-chemischen Befunde der verschiedenen Leberschadens-Gruppen entsprechen in der Normabweichung etwa den sonst bekannten Daten, die Kollektive sind daher nach Art und Schweregrad sicherlich repräsentativ für die einzelne bioptisch festgelegte Variante chronischer Lebererkrankung.

Die schwersten Funktionsstörungen weisen die Cirrhosen auf, die größte entzündliche Aktivität kommt entsprechend der SGPT-Höhe den chronischen Hepatitiden zu, die Fettlebern sind nur wenig funktionsbeeinträchtigt.

Auf die in allen Gruppen vertretene cholestatische Komponente, bei den Cholestasen und biliären Cirrhosen Leitbefund, wurde bereits hingewiesen.

Sehr variable und nicht eindeutig mit dem Schweregrad der Erkrankung in Beziehung steht das Serum-Eisen, wohl wegen verschiedener,

nicht direkt leberabhängiger Störfaktoren, von der nutritiv-resorptiven Insuffizienz bis zur hämorrhagischen Diathese u.a. reichend.

Von seiten des Porphyrinstoffwechsels werden drei Hauptbefunde erhoben:

1. Eine allgemeine, individuell deutlich variierende Zunahme der Porphyrinausscheidung in Stuhl und Urin.
2. Generell ausgeprägte Relationsverschiebungen innerhalb der Porphyrinausscheidungswege mit Verlagerung auf die nephrogene Exkretion in Abhängigkeit von Cholestase und Leberfunktionsstörung.
3. Einzelne Entwicklungen in Richtung auf die Porphyria cutanea tarda mit Koproporphyrin/Uroporphyrin-Umkehr im Urin und erheblicher Porphyrinurie ("präporphyrischer Zustand", subklinische Porphyrie) bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen.

Zu 1. Da schwere hämatogene Störungen als Ursache eines gesteigerten Porphyrinmetabolismus nicht vorliegen, ist die erhöhte Porphyrin-exkretion auf eine gesteigerte Porphyrinsynthese im Rahmen der Lebererkrankung zu beziehen. Dies steht in Einklang mit Befunden einer erhöhten delta-Aminolävulinsäure-Synthase-Aktivität bei Lebererkrankungen und Porphyria cutanea tarda [17, 21], wenngleich einschränkend festzustellen ist, daß die delta-Aminolävulinsäure-Synthase als empfindliches mitochondriales Enzym wegen sehr niedriger Aktivitäten nur schwer bestimmbar und eine mäßige Erhöhung schlecht abgrenzbar ist. Auch frühere, weniger ausführliche Porphyrinanalysen (meist ohne oder mit nur geringer Berücksichtigung der Stuhl-Porphyrine) bieten Anhaltspunkte für eine erhöhte Porphyrinsynthese und -exkretion im Rahmen von Lebererkrankungen [3, 6, 11]; Brugsch [1] beschrieb eine hohe Urin-Porphyrinausscheidung bei "Alkohol-Lebererkrankung", erhöhte Werte auch bei anderen schweren Lebererkrankungen. Alkohol ist

seit längerem aus klinischer Erfahrung als sehr wirksame porphyrinogene Substanz bekannt, bestätigt u.a. durch Befunde von Shanley [17], der unter Alkoholeinfluß eine Zunahme der delta-Aminolävulinsäure-Synthase und der Porphyrinausscheidung bei Porphyria cutanea tarda nachweisen konnte. Bemerkenswert ist, daß auch unsere alkoholischen Cirrhosen den höchsten Stuhl-Porphyringehalt und (wenn man die cholestatisch bedingte Porphyrinurie außer acht läßt) die höchste Urin-Porphyrinausscheidung aufweisen. Auf die Problematik der Cholestase und Leberinsuffizienz mit Einfluß auf die Urin-/Stuhl-Porphyrinexkretionsrate wird später eingegangen; im Rahmen der Befunderhebung allgemeiner Porphyrinsynthesesteigerung stellen sie einen kaum egalisierbaren Störfaktor dar.

Trotzdem ist statistisch für die meisten Porphyrine und Zwischenporphyrine bei allen Gruppen eine signifikante Porphyrinexkretionszunahme in Stuhl und Urin nachweisbar, am wenigsten deutlich ist diese bei der Heptacarboxy- und Uroporphyrin-Fraktion. Auch korrelieren als Bestäti-

gung für die hier dargelegten Schlüsse die Urin- und Stuhl-Porphyrinausscheidung signifikant, wenn eine Cholestase und eine deutliche Leberinsuffizienz ausgeschlossen wurden (alkalische Phosphatase normal, Bilirubin bis 3 mg%).

Die - entsprechend dem geringfügigen allgemeinen Beitrag der Leber am Hämstoffwechsel - erhebliche Porphyrinexkretionssteigerung auf Überproduktionsbasis zeigt eine Staffelung angelehnt an die Schwere der Erkrankung; eine deutliche Beziehung zur Krankheitsverlaufsdauer besteht nicht, statistisch ist eine Abgrenzung hinsichtlich der Stuhl- und Urin-Porphyrinausscheidung vor allem bei schweren Leberschäden (chronische Hepatitis, Cirrhosen) möglich. Eine eindeutige Korrelation der Urin- und Stuhl-Porphyrinausscheidung mit den hepatischen klinisch-chemischen Parametern besteht jedoch nicht.

Als delta-Aminolävulinsäure-Synthase-Induktoren sind verschiedene Strukturen ausfindig gemacht worden [3] u.a. Dicarbethoxy-I, 4-dihydrocolloidine [7], Hexachlorbenzol [8, 10, 19] und Hor-

monsubstanzen [5, 8, 9]; Hexachlorbenzol allein ist in der Lage, über die delta-Aminolävulin-säure-Synthase-Induktion ein der Porphyria cutanea tarda sehr ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen [10], eine Lebersiderose führt zur Porphyrinurie und zur Verschlechterung einer bestehenden Porphyrie [19] .

Als gesicherte oder wahrscheinlich auslösende Faktoren der Porphyrinsynthesesteigerung bei Lebererkrankungen sind anzusprechen

- a) offensichtlich ein primärer Mechanismus einer Porphyrinsynthesesteigerung im Gefolge chronischer Lebererkrankungen, begrenzt an den Schweregrad gekoppelt. Dem entsprechen die histologischen Befunde bei der Porphyria cutanea tarda [3] mit etwa 50 % Cirrhosen und Fibrosen, jedoch keinesfalls mit der von Doss angenommenen Ausschließlichkeit [4] , in der Vorstellung, daß nur eine Lebercirrhose die Voraussetzung für eine Porphyria cutanea tarda darstelle.
- b) Alkoholismus als häufige exogene Haupt- oder Begleitnoxe.

- c) Störungen im Steroidmetabolismus mit Sekundärwirkung auf den Porphyrinstoffwechsel [5] .
- d) Siderose, die besonders häufig mit Porphyria cutanea tarda vergesellschaftet auftritt

Der eine excessive Überschußsynthese begleitende "Limitierungsgrad" im Bereich vor allem der hochcarboxylierten Porphyrine mit steiler Zunahme dieser Fraktionen ist durch das individuelle Decarboxylasen-Muster mitbestimmt, ob zusätzlich eine Einschränkung der Decarboxylierung im Gefolge von Lebererkrankungen eintritt, ist bislang ungeklärt.

Zu 2. Die Relationsverschiebung der Porphyrinausscheidungswege zugunsten der Urinausscheidung beruht auf Cholestase mit biliärer Sekretionsstörung und auf fortgeschrittener Leberinsuffizienz, so daß die Leber ihrer Porphyrinausscheidungsfunktion nicht mehr nachkommen kann. Begleitet werden derartige Zustände wie bei allen Leberschädigungen von gleichzeitiger Porphyrinsynthesesteige-

rung mit solitärer Tendenz zu erhöhter Porphyrineexkretion, was zu einer Abschwächung der typischen Befundkonstellation - niedrige Stuhl-Porphyrine, hohe Urin-Porphyrine - führen kann.

Die "Cholestasen" sind im Sinne der erniedrigten Stuhl-Porphyrinausscheidung signifikant vom Normalkollektiv und den übrigen Gruppen abtrennbar; die Urin-Porphyrine sind gegenüber der Norm und der Fettlebergruppe signifikant erhöht.

Bemerkenswert ist eine signifikante Korrelation zwischen der alkalischen Phosphatase und der Relation von Urin- zu Stuhl-Koproporphyrin.

Die verminderte Stuhl-Porphyrinelimination im Rahmen einer Leberinsuffizienz dokumentiert sich durch signifikante Stuhl-Porphyrinverminderung eines Kollektives mit Bilirubinwerten über 3 mg% (unter Ausschaltung eines cholestatischen Einflusses) gegenüber einem Kollektiv mit Bilirubinwerten unter 3 mg%.

Eine derart strenge Koppelung der Porphyrinausscheidungsverhältnisse zum Bilirubin, daß eine signifikante Korrelation zu ermitteln wäre, besteht jedoch nicht.

Zu 3. Einige Befunde mit Koproporphyrin/Uroporphyrin-Umkehr im Urin sowie Befund von unentdeckter subklinischer Porphyrie könnten eine Brücke darstellen zwischen universeller Porphyriesynthesesteigerung bei Lebererkrankungen und Porphyrieentwicklung im besonderen, wie das schon von Doss [4] beschrieben wurde.

Gleichzeitig mit der Relationsverschiebung ist eine deutliche bis erhebliche Erhöhung der absoluten Uroporphyrin- und Heptacarboxyporphyrinausscheidung zu beobachten mit relativer Annäherung der beiden sonst deutlich differierenden Fraktionen. Bei den 4 Patienten mit "präporphyrischen Konstellation und einem grenzwertigen Befund variiert die Uroporphyrinausscheidung zwischen 60 und 91 μg , die Heptacarboxyporphyrinaus-

scheidung zwischen 16 und 42 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$.

Die subklinische Porphyrie zeigt nicht nur eine Porphyrinurie von 1766 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$, sondern auch eine Dominanz von Uro- und Heptacarboxyporphyrin bei einem Koproporphyrin/Uroporphyrin-Index von 0,34 und eine Stuhl-Porphyrinerhöhung auf 59 $\mu\text{g}/\text{g}$ Trockengewicht.

Zwar besteht hier eine Häufung dieser Befunde (5 von 72 analysierten Probanden) bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen (posthepatitische und alkoholische Cirrhose, ein grenzwertiger Befund auch bei den chronischen Hepatitiden), doch kann hieraus, wie zuvor anlässlich der histologischen Befunde bei der Porphyria cutanea tarda diskutiert, keine Regel aufgestellt werden. Zweifellos handelt es sich um Übergangsformen zur Porphyria cutanea tarda, was die enge Beziehung zu Lebererkrankungen zeigt, während solche Uroporphyrin/Koproporphyrin-Relationsverschiebungen und die Vermehrung der absoluten Uroporphyrin- und Heptacarboxyporphyrin-Fraktion beim Nicht-Leberkranken selten sind.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die bei 72 Patienten mit Lebererkrankung in Abhängigkeit von der Hauptdiagnose erhobenen allgemeinen und Porphyriestoffwechselbefunde stimmen mit den wesentlichen Vorbefunden der Literatur überein, ergänzen und konkretisieren diese u.a. durch statistische Auswertung. In mäßiger Abstufung nach Schwere der Lebererkrankung finden sich Zeichen intensivierter Porphyrinsynthese und -elimination. Leberinsuffizienz und Cholestase beeinflussen stark den Eliminationsweg und die Rangfolge der Porphyrin-Fraktionen.

Die relative Häufung (5/72) von "präporphyrischen Konstellationen" im Sinne einer relativen und absoluten Uroporphyrinzunahme mit subklinischer Porphyrie bestätigen die enge kausale Beziehung von Lebererkrankung und Porphyria cutanea tarda.

Aufgrund der Befunde wird angenommen, daß die bei chronischen Lebererkrankungen zu

beobachtende Aktivierung des Porphyrinstoffwechsels die Voraussetzung bzw. eine wesentliche Teilkomponente der Porphyria cutanea tarda darstellt.

Welcher Anteil weiteren endogenen und exogenen Faktoren bei dieser Porphyrie zukommt, bleibt offen.

SUMMARY

Among 72 patients with various diseases of the liver the metabolism of porphyrin was investigated. Our results confirm previous findings in the literature. Our statistical analysis supplements the reports of other authors. There are signs of intensified porphyrin-synthesis and -elimination depending of the degree of liver damage. Liver failure and cholestasis are strongly influenced by the elimination and order of the different porphyrin-fractions.

We have found a number of cases with "subclinical" porphyria (5 among 72) which show a relative and absolute increase in the concentration of uroporphyrin. We have termed these cases as "pre-porphyric constellation". They clearly demonstrate the close relations between diseases of the liver and Porphyria cutanea tarda. Chronic diseases of the liver are responsible for an activation of the metabolism of porphyrins. From our results we can draw the conclusion that this activation is at least one condition for the manifestation of Porphyria cutanea tarda. There is no doubt that other endogenous and exogenous factors precede the development of Porphyria cutanea tarda. Up to which extent these factors are relevant, remains open to further investigations.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BRUGSCH, J.: Porphyrine
Joh. Ambros. Barth, Leipzig 1959
2. CREUTZFELDT, W. et al.: Die Leber bei den
hepatischen Porphyrrien, mit be-
sonderer Berücksichtigung der
Porphyria cutanea tarda
Acta hepato-splen. 13, 65 (1966)
3. CRIPPS, D.J. et al.: Stool Porphyrins in
Acute intermittent and Heredi-
tary Coproporphyria
Arch. Neurol. 23, 80 (1970)
4. DOSS, M. et al.: Hepatic Porphyrins and
Urinary Porphyrins and Por-
phyrin Precursors in Liver
Cirrhosis
Klin. Wschr. 50, 1025 (1972)
5. DOSS, M. et al.: Über die Porphyrinsyn-
these in der Leberzell-Kul-
tur unter der Einwirkung von
Pharmaka und Steroiden
Z. klin. Chem. 7, 133 (1969)

6. DOWDLE, E. et al.: The Pattern of Porphyrin Isomer Accumulation and Excretion in Symptomatic Porphyria
Clin.Science 39, 147 (1970)
7. GRANICK, S. et al.: Increase in Activity of delta-Aminolevulinic Synthetase in Liver Mitochondria induced by Feeding of 3,5-Dicarbethoxy-1,4-dihydrocollidine
J.biochem.Chem. 238, 821 (1963)
8. IPPEN, H. et al.: Über den Einfluß von Steroid-Hormonen auf die experimentelle Porphyrie der Ratte durch Hexachlorbenzol
Klin.Wschr. 16, 793 (1972)
9. LEVERE, R.D.: Stilbestrol-Induced Porphyria: Increase in Hepatic delta-Aminolevulinic Acid Synthetase
Blood 28, 569 (1966)
10. MARX, R.: Zum Pathomechanismus der Hexachlorbenzol-Porphyrie der Ratte
Med.Diss., München 1975

11. MASUYA, T.: Pathophysiological Observations on Porphyrias
Act.haemat.japon. 32, 465 (1969)
12. SANO, S., RIMINGTON, C.: Excretion of various Porphyrins and their corresponding Porphyrinogens by Rabbits after intravenous Injection
Biochem.J. 86, 203 (1963)
13. SCHMIDT, D. et al.: Untersuchungen über die fetale Hämsynthese in verschiedenen Blutbildungsphasen
Blut 25, 85 (1972)
14. SCHMIDT, D. et al.: Das Urin-Porphyrinogramm bei der Bleivergiftung
Dtsch.Med.Wschr. 32, 1176 (1972)
15. SCHMIDT, D. et al.: Zweidimensionale dünn-schichtchromatographische Trennung kleinster Porphyrinmengen aus biologischem Material
Ärztl.Lab. 18, 368 (1972)

16. SCHWARTZ et al.: Determination of Porphyrins
in Biological Materials
Meth.biochem.Anal. 8, 253 (1958)
17. SHANLEY,B.C. et al.: Effect of Ethanol on Li-
ver-delta-Aminolaevulinate Synthe-
tase Activity and Urinary Porphy-
rin Excretion in Symptomatic Por-
phyria
Brit.J.Haemat. 17, 389 (1969)
18. SHANLEY,B.C.: Porphyrin Metabolism in Experi-
mental Hepatic Siderosis in the Rat
Brit.J.of Haemat. 18, 79 (1970)
19. TALJAARD,J. et al.: Porphyrin Metabolism in Ex-
perimental Hepatic Siderosis in
the Rat (Combined Effect of Iron
Overload and Hexachlorobenzene)
Brit.J.of Haemat. 23, 513 (1972)
20. WATSON,C.J.: Diseases of Metabolism 3d ed.
Saunders, Philadelphia, 1953
21. ZAIL,S., JOUBERT,M.: Hepatic delta-Amino-
laevulinic Acid Synthetase Acti-
vity in Symptomatic Porphyria
Brit.J.of Haemat. 15, 123 (1968)

LEBENS LAUF

Am 3.Dezember 1948 wurde ich als zweites Kind des Volkswirts Alfred Kärbsch und seiner Ehefrau Dora, geb.Lange in Weimar geboren.

Seit September 1955 besuchte ich die "J.W.Goethe"-Grundschule in Sangerhausen. Die Reifeprüfung bestand ich im Sommer 1967 an der erweiterten Oberschule "Geschw.Scholl" in Sangerhausen.

Nach einem einjährigen Krankenpflegepraktikum an der Universitäts-Frauenklinik begann ich zum Wintersemester 1968/69 das Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität zu Halle/Wittenberg. Im Sommer 1969 legte ich die naturwissenschaftliche und im Frühjahr 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Zum Sommersemester 1972 setzte ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München fort. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 24.Juli 1975.

Seit dem 1.September 1975 bin ich im Schwabinger Krankenhaus auf der 4.Medizinischen Abteilung als Medizinalassistentin tätig.

